

# BREVET D'INVENTION

P.V. n° 63.731

N° 1.481.713

Classification internationale :

C 07 d // A 61 I

**Benzoazinediones et compositions germicides qui les contiennent.**

Société dite : STECKER INTERNATIONAL S. P. A. résidant en Italie.

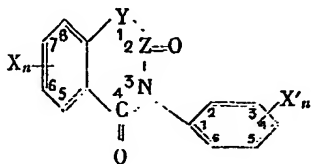
Demandé le 1<sup>er</sup> juin 1966, à 15<sup>h</sup> 52<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 10 avril 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 20 du 19 mai 1967.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 11 octobre 1965, sous le n° 494.894, aux noms de MM. Wintrop E. LANGE et Jon. C. ANDERSON.)

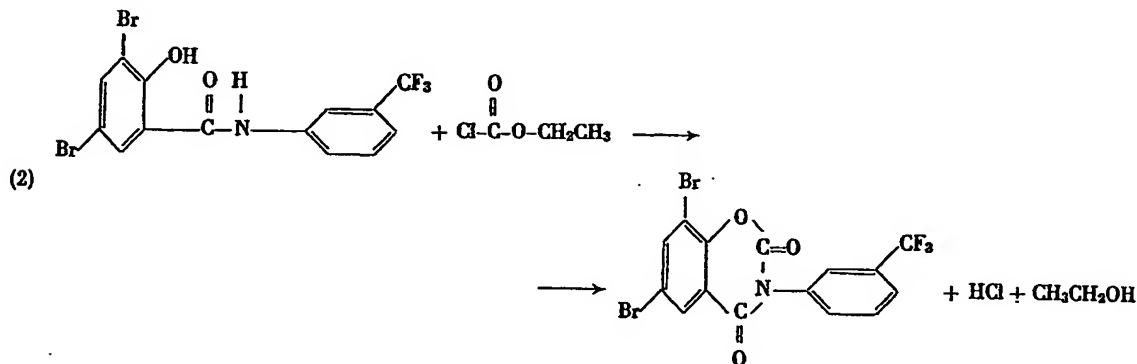
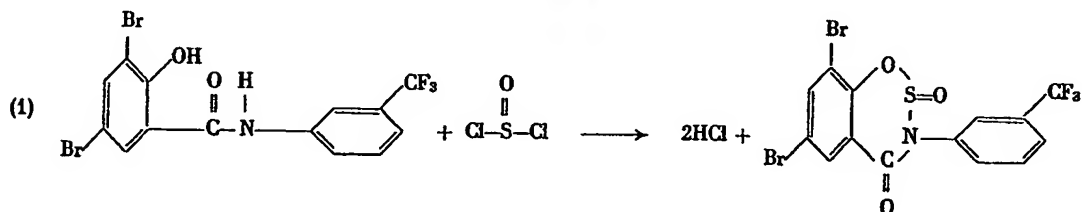
La présente invention se rapporte à la préparation de nouvelles benzoazinediones, comprenant les benzothioxazinediones et les benzoxazinediones, ainsi qu'aux nouvelles compositions germicides préparées à partir de ces composés. Les composés formant l'objet de la présente invention ont la formule générique suivante :

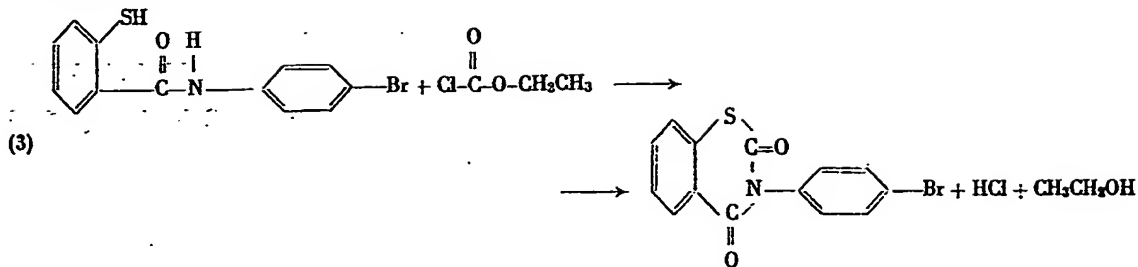


dans laquelle X et X' représentent l'hydrogène, le

chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, n est un nombre entier de 0 à 3, Y est le soufre ou l'oxygène, Z est le soufre ou le carbone, et dans laquelle X ou X' représente au moins un halogène ou un groupe CF<sub>3</sub> lorsque Y représente l'oxygène et Z représente le carbone, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub> représentés par X ou X'. Les chiffres situés à l'intérieur des noyaux sont simplement insérés pour l'orientation plus convenable des dérivés dont on discutera ici.

Les composés selon des caractéristiques de la présente invention peuvent être préparés en faisant réagir un salicylanilide substitué avec le chlorure de thionyle, le phosgène ou le chloroformiate d'éthyle selon les réactions typiques suivantes :





Dans la réaction (1), on fait réagir le 3,5 - dibromo - 3' (trifluorométhyl) salicylanilide avec le chlorure de thionyle pour donner la 6,8 - dibromo - 3 - (3 - trifluorométhyl - phényl) - 1,3 - benzothioxazine - 2,4 - dione. Dans la réaction (2), on fait réagir le même salicylanilide avec le chloroformiate d'éthyle pour donner la 6,8 - dibromo - 3 - trifluorométhyl - phényl) - 1,3 - benzoxizine - 2,4 - dione. Dans la réaction (3), le groupe phénolique dans le salicylanilide est remplacé par le groupe sulfhydryle pour réagir avec le chloroformiate d'éthyle afin de donner la 3 - (4 - bromophényl) - 1,3 - benzo - thiazine - 2,4 - dione.

Ces composés peuvent être préparés selon le procédé décrit par Stanseth, Baker et Roman, J. Med. Chem., 6, 1212 (1963). Un procédé typique de préparation est le suivant :

6,8 - dibromo - 3 - (3 - trifluorométhylphényl) - 1,3 - benzoxazine - 2,4 - dione.

Une solution molaire de 3,5 - dibromo - 3' - (trifluoro - méthyl) salicylanilide dans un mélange de pyridine et d'acétonitrile est agitée à 2-5 °C durant l'addition goutte à goutte d'une quantité molaire de chloroformiate d'éthyle. L'agitation est poursuivie pendant 1 à 2 heures alors que la température est peu à peu augmentée jusqu'à 120-125 °C. Après avoir recueilli environ 60 ml de distillat dans un piège dit de Barrett, le mélange est lentement refroidi, et, avant qu'il ne soit solidifié, on ajoute de l'eau et  $\text{HCl}$  concentré avec agitation et en refroidissant encore. Le produit brut est alors isolé, lavé avec de l'eau et séché à l'air. Le composé peut être recristallisé à partir de l'acétone, après décoloration par du charbon actif. Le produit recristallisé est alors récupéré.

Le tableau I donne une liste de composés qui ont été préparés selon le procédé précédent.

TABLEAU I

N°	Salicylanilide	Produit réagissant	Produit	Propriété (point de fusion)
				°C
1	3,5-dibromo-3'-(trifluorométhyl).	$\text{SOCl}_2$	6,8-dibromo-3-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzothioxazine-2,4-dione.	190-5
2	3,5-dibromo-3'-(trifluorométhyl).	Chloroformiate d'éthyle	6,8-dibromo-3-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	233-5
3	2-thiophényl-4'-bromo .....	Chloroformiate d'éthyle	3-(4-bromophényl)-1,3-benzothiazine-2,4-dione.	236-8
4	5-bromo-4'-bromo .....	Chloroformiate d'éthyle	3-(4-bromophényl)-6-bromo-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	235-6
5	3'-(trifluorométhyl) .....	Chloroformiate d'éthyle	3-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	198-199
6	2'-chloro-3'-(trifluorométhyl) ...	Chloroformiate d'éthyle	3-(2-chloro-3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	195-198
7	3,5-diodo-3',5'-bis(trifluorométhyl).	Chloroformiate d'éthyle	6,8-diiodo-3-[(3,5-bis(trifluorométhylphényl))-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	214-8
8	2-thiophényl-3,5-dibromo-3'-(trifluorométhyl).	Chloroformiate d'éthyle	6,8-dibromo-3-(1,3-dichloro-4-trifluorométhylphényl)-1,3-benzothiazine-2,4-dione.	238-40
9	3,5-dichloro-4-(trifluorométhyl)-4'-iodo.	Chloroformiate d'éthyle	6,8-dichloro-7-(trifluorométhyl)-3(4-iodophényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	220-4
10	2-thiophényl .....	$\text{SOCl}_2$	3-phényl-1,3-benzoxithiazine-2,4-dione...	242-5

Les composés selon des caractéristiques de la présente invention ont montré une toxicité élevée

de manière inattendue vis-à-vis de micro-organismes, tels que les bactéries, les champignons et

autres organismes semblables, par rapport aux composés non substitués ou aux composés connus auparavant. L'activité anti-bactérienne des présents composés est indiquée dans le tableau II, sous forme de concentration d'inhibition minima vis-à-vis du staphylococcus aureus. Une culture, pendant 24 heures, d'un bouillon renfermant chaque organisme a été réalisée dans un bouillon d'infusion de cœur et de cerveau.

On a préparé un certain nombre de tubes à essai à bouchon vissé, chacun contenant 9 ml de bouillon d'infusion de cœur et de cerveau, et on les a stérilisés pendant 15 minutes sous 1,55 kg/cm<sup>2</sup> (25 livres par pouce carré) à 120 °C. On a bouché avec des chapeaux en verre un certain nombre de flacons de 100 ml en volume, chacun contenant environ 80 ml de bouillon d'infusion de cœur et de cerveau qui avait été préparé, et on les a stérilisés de la même manière que pour les tubes à essai.

Un dixième de gramme du composé à expérimenter a été pesé avec précision et a été dissous dans l'acétone ou dans l'alcool. Le mélange a été alors transféré en utilisant une technique d'aseptie dans les flacons volumétriques préalablement stérilisés, contenant le bouillon d'infusion de cœur et de cerveau. En employant une technique d'aseptie, le mélange a été amené à 100 ml par le bouillon d'infusion de cœur et de cerveau. Ce mélange se composait alors d'une dilution à 1 : 1000 du composé à expérimenter.

10 ml de ce mélange ont été transférés de manière aseptique dans un tube bouché et rendus stériles par une pipette de Mohr de 10 ml. On a fait alors des dilutions en série à partir de cette solution de matière, et on a obtenu ainsi des concentrations en composé égales à 1 : 10.000, 1 : 100.000, 1 : 1.000.000 et 10.000.000.

Pour chacune des dilutions d'un composé donné, on a alors ajouté 0,1 ml d'un bouillon de culture pendant 24 heures de l'organisme à expérimenter. L'opacité des solutions de bouillon a été déterminée par un dispositif dit Welsh Densichron. Le densitomètre a été réglé à l'observation visible pour plus de précision lorsque des points aux extrémités peuvent poser des problèmes. Les dilutions du bouillon ont été alors laissées à reposer pendant 24 heures à 37 °C. On a préparé également un contrôle comprenant 0,1 ml d'une culture de bouillon pendant 24 heures et 9 ml de bouillon d'infusion de cœur et de cerveau et on l'a soumis aux mêmes conditions que les composés à expérimenter. A la fin de la période de 24 heures, on a observé à nouveau les tubes à l'aide du densitomètre. Si une croissance s'était produite, elle devrait se manifester par une augmentation de l'opacité du bouillon.

Tous les composés ont été soumis aux mêmes

expériences et on a comparé leurs activités anti-bactériennes.

Le composé non substitué n° 1 a été inclus pour montrer son absence relative d'efficacité, par rapport aux composés selon des caractéristiques de la présente invention. Le terme «activité germicide ou anti-bactérienne» comprend l'inhibition et l'action de tuer les bactéries, les champignons et autres organismes semblables. Ces composés se sont révélés efficaces contre des organismes tels que le *S. typhi*, l'*E. coli*, le *L. casei* et d'autres encore. Le composé 6 - bromo - 3 - (4 - bromophényl) - 1,3 - benzoxazine - 2,4 - dione s'est révélé efficace contre l'alkaligines fecalis, un micro-organisme gram - négatif.

Les présents germicides sont utiles dans des compositions comprenant une matière inerte du point de vue germicide, c'est-à-dire un point de vue tout à fait relatif. Par exemple, certains savons et détergents possèdent une action bactéricide, mais cette action, par rapport à celle des composés selon des caractéristiques de la présente invention, est faible et a peu d'effet par rapport à l'activité germicide totale de la composition. Dans ces compositions, les composés selon des caractéristiques de la présente invention peuvent être employés en concentration s'abaissant jusqu'à 10 p.p.m, bien que, d'un point de vue pratique, il soit souhaitable d'utiliser jusqu'à 5 p.p.m ou 0.001 % en poids, ou 0,01 %, 0,1 %, 0,5 % ou jusqu'à 1 % ou 5 % ou même davantage.

Des compositions particulièrement utiles selon des caractéristiques de la présente invention sont celles comprenant des savons et des détergents, et spécialement des savons de toilette de détergents, cosmétiques dans lesquels les composés selon des caractéristiques de la présente invention peuvent être employés en concentration de 0,01 %, 0,1 %, 0,5 % ou même jusqu'à 1 % ou davantage. Le terme «détergent» tel qu'utilisé ici sera employé pour comprendre toutes les compositions de nettoyage naturelles et synthétiques, comprenant des détergents cationiques, tels que le phosphate diacide de diméthyl stéaramidopropyl - 2 - hydroxy - ammonium, des détergents anioniques tels que les savons commerciaux, c'est-à-dire des savons formés de sels de métaux alcalins de glycérides naturels ou synthétiques hydrolysés d'acides gras et autres acides semblables, par exemple des stéarates ou des oléates de sodium et de potassium, des détergents amphotères, tels que la sarcosine, des détergents non ioniques, tels que les condensats de polyoxypropylène et de polyoxyéthylène, des détergents naturels tels que les amidons, les gommes végétales et analogues, ainsi que leurs mélanges. Le terme «sapon» tel qu'employé ici est utilisé dans son sens populaire ou ordinaire, c'est-à-dire une composition de nettoyage préparée à partir d'un composé de métal alcalin, tel que la soude ou la potasse

et un acide gras ou une graisse, saturé et non saturé.

Un autre emploi valable des composés selon des caractéristiques de la présente invention est l'emploi consistant à rendre hygiéniques des matières fibreuses, telles que les gazes en coton, les habits, les textiles, la pulpe de papier et analogue, de préférence en concentration égale à environ 0,01 % jusqu'à environ 0,5 %. Ils servent également d'agents antiseptiques, lorsqu'ils sont incorporés dans des matières plastiques ou dans des compositions de caoutchouc, avant le moulage en articles du commerce, tels que des hochets pour bébés, des gants, des substances servant à l'enveloppement des aliments et analogues, de préférence en concentration allant de 0,005 % à environ 0,5 % en poids.

TABLEAU II

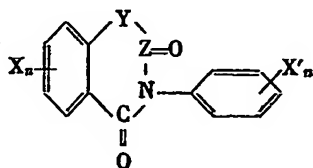
N°	Composé	Efficacité contre le <i>S. aureus</i> concentration d'inhibition minima $\times 10^4$
1	3-phénylbenzoxazine-2,4-dione.	1:1 - 1:10
2	6,8-dibromo-3(3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	1:1 000 - 1:10 000
3	6-bromo-3-(4-bromophényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	1:1 000 - 1:10 000
4	3-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	1:100 - 1:1 000
5	3-(3-trifluorométhyl-2-chlorophényl)-1,3-benzoxazine-2,4-dione.	1:1 000 - 1:10 000

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

## RÉSUMÉ

La présente invention concerne :

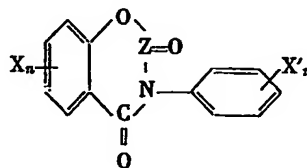
I. Un composé ayant la formule générale suivante :



dans laquelle X et X' représentent l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, n est un nombre entier de 0 à 3, Y est le soufre ou l'oxygène, Z est le soufre ou le carbone, et X ou X' représente au moins un halogène ou un groupe CF<sub>3</sub>, quand Y représente l'oxygène et Z représente le

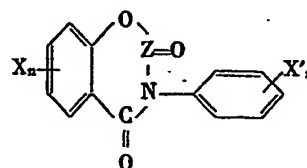
carbone, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub>, représentés par X ou X'.

II. Un composé ayant la formule générale suivante :



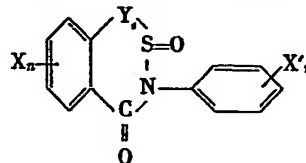
dans laquelle X et X' sont l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, n est un nombre entier de 0 à 3, Z est le soufre ou le carbone, X ou X' représente au moins un halogène ou un groupe CF<sub>3</sub>, quand Z représente le carbone, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub>, représentés par X ou X'.

III. Un composé ayant la formule générale suivante :



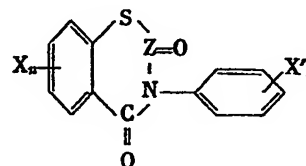
dans laquelle X et X' représentent l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, Z est le soufre ou le carbone, n est un nombre entier de 0 à 3, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub>, représentés par X ou X'.

IV. Un composé ayant la formule générale :



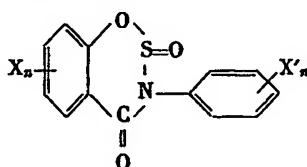
dans laquelle X et X' représentent l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, Y est le soufre ou l'oxygène, n est un nombre entier de 0 à 3, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub>, représentés par X ou X'.

V. Un composé ayant la formule générale suivante :



où X et X' représentent l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, n est un nombre entier de 1 à 3, Z est le soufre ou le carbone, et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub>, représentés par X ou X'.

VI. Un composé ayant la formule générale :



dans laquelle X et X' représentent l'hydrogène, le chlore, le brome, l'iode ou CF<sub>3</sub>, n est un nombre entier de 1 à 3 et il n'y a pas plus de deux groupes CF<sub>3</sub> représentés par X ou X'.

VII. Les composés suivants :

a. La 6 - bromo - 3 (4 - bromophényl) - 1,3 - benzoxazine - 2,4 - dione;

b. La 3 - (3 - trifluorométhylphényl) - 1,3 - benzoxazine - 2,4 - dione;

c. La 6,8 - dibromo - 3 - (3 - trifluorométhylphényl) - 1,3 - benzoxazine - 2,4 - dione;

d. La 3 - (4 - bromophényl) - 1,3 - benzothiazine - 2,4 - dione;

e. La 6,8 - dibromo - 3 - (1,3 - dichloro - 4 - trifluoro - méthylphényl) - 1,3 - benzothiazine - 2,4 - dione.

VIII. A titre de produits industriels nouveaux, compositions germicides renfermant ces benzoazine-diones.

Société dite : STECKER INTERNATIONAL S. P. A.

Par procuration :

Louis CHEREAU & Pierre-Louis CHEREAU